

## 一般住民における尿中アルブミン排泄量に関連する SNPの探索

著者	奥田 拓史
号	89
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3937号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00129338">http://hdl.handle.net/10097/00129338</a>

氏 名	おくだ ひろし 奥田 拓史
学位の種類	博士(医学)
学位授与年月日	令和元年9月25日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科(博士課程)医科学専攻
学位論文題目	一般住民における尿中アルブミン排泄量に関連する SNP の探索
論文審査委員	主査 教授 石井 正 教授 菅原 明      教授 富田 博秋

## 論文内容要旨

【目的】尿中アルブミン排泄量は糸球体濾過量と併せて、腎不全の重要な指標の一つである。また、腎不全のみならず、様々な疾患リスクや生命予後に関連することが報告されている。一般的に、血圧高値、血糖コントロール不良、腎機能不全に伴って尿中蛋白排泄量が増加する傾向にあるが、個人差が大きい。これは、尿中蛋白排泄に関して何らかの遺伝的要因があることを示唆する。欧州のデータを用いた報告はあるが、日本人のデータを用いた尿中アルブミン排泄量に関するゲノムワイド関連解析(GWAS)は、まだ報告がない。今回、我々は東北メディカル・メガバンク(TMM)計画により収集された健康調査データを用いたGWASを行い、日本人の一般住民における尿中アルブミン排泄量、糸球体濾過量に関する、遺伝的要因を検討することとした。

【方法・結果】平成25年に収集されたTMM健康調査の参加者9,965名より取得された964,193個の一塩基多型(SNP)のデータを用いてゲノムワイドSNPデータを得た。クオリティコントロールを通過した7,805名に対して、GWASを施行した。主成分解析の結果、固有値を与える主成分は161個であったが、近親者除外後には26個となり、これらをGWASにおける共変量として用いた。また、年齢、性別、Body Mass Index(BMI)、収縮期血圧、推算糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate: eGFR)、ヘモグロビンA1c(HbA1c)、を共変量として

(書式 1 2)

を用いた。eGFR に関する GWAS 解析で、既知の *CST3* 遺伝子座 (rs3827143,  $p = 5.12 \times 10^{-17}$ ) が得られた。

2047人の全ゲノムシーケンスデータからなるハプロタイプパネル (2KJPN) を用いてインビュテーションを行い、結果、得られた多型のうち信頼できる4,962,728個の多型に関してGWASを行なった。尿中アルブミン排泄量に関する解析で、18多型、14領域にSNPが得られた。既知の *PRKAG2* 遺伝子領域 (rs118160950,  $p = 3.43 \times 10^{-8}$ )、新たに13遺伝子領域として、*GRM7* 遺伝子領域 (rs143146694,  $p = 2.69 \times 10^{-11}$ ; rs74971332,  $p = 8.91 \times 10^{-10}$ )、*EXOC1/NMU* 遺伝子領域 (rs75938525,  $p = 6.93 \times 10^{-10}$ )、*LPA* 遺伝子領域 (rs146871152,  $p = 7.16 \times 10^{-11}$ )、*STEAP1B/RAPGEF5* 遺伝子領域 (rs146418897,  $p = 1.49 \times 10^{-10}$ )、*SEMA3D* 遺伝子領域 (rs140221313,  $p = 1.84 \times 10^{-8}$ )、*TRIQQ* 遺伝子領域 (rs141491217,  $p = 1.63 \times 10^{-8}$ )、*SERTM1* 遺伝子領域 (rs79163227,  $p = 2.84 \times 10^{-8}$ )、*TPT1-AS1* 遺伝子領域 (rs142317900,  $p = 4.68 \times 10^{-8}$ ; rs151183316,  $p = 3.43 \times 10^{-8}$ )、*OR5AUI* 遺伝子領域 (chr14:21617499\_TCTCA\_T,  $p = 2.87 \times 10^{-8}$ )、*TSHR* 遺伝子領域 (rs116622332,  $p = 3.99 \times 10^{-10}$ ; rs199612558,  $p = 1.00 \times 10^{-9}$ ; rs17111387,  $p = 3.42 \times 10^{-8}$ )、*FMN1/RYR3* 遺伝子領域 (rs140272046,  $p = 1.47 \times 10^{-8}$ )、*COPRS* 遺伝子領域 (rs148283070,  $p = 8.42 \times 10^{-9}$ )、*BRDI* 遺伝子領域 (chr22:49949123\_GA\_G,  $p = 7.22 \times 10^{-9}$ ) が得られた。

ここで得られた 18 座位は、eGFR に関する GWAS においては、ゲノムワイド有意水準を満たさなかった。

【結論】本研究で尿中アルブミン排泄量に感受性のある可能性がある領域が新たに 13 領域同定された。しかも、これらは eGFR とは独立であった。さらなる検討を行うことによってアルブミン尿の成因についての理解や、新たな治療法の開発につながる可能性が示唆された。

## 審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目 ..... 一般住民における尿中アルブミン排泄量に関する SNP の探索 .....

所属専攻・分野名 ..... 医科学専攻 ..... 総合医療学分野 .....

学籍番号 ..... B3MD5028 ..... 氏名 奥田 拓史 .....

尿中アルブミン排泄量は糸球体濾過量と併せて、腎不全の重要な指標の一つである。また、腎不全のみならず、様々な疾患リスクや生命予後に関連することが報告されている。一般的に、尿中アルブミン排泄量は、腎機能悪化、糖尿病、肥満、高血圧に伴って増加する。しかし、一方では、腎機能が悪くないのに多量の尿中アルブミン排泄量を認める場合や、腎機能が悪いのに尿中アルブミン排泄量増加を認めない症例が散見される。これに関して、尿中蛋白排泄に関して何らかの遺伝的要因のある可能性がある。尿中アルブミン排泄量に関する遺伝的背景の探索手法として、ゲノムワイド関連解析 (Genome Wide Association Study: GWAS) がある。

本研究は、東北メディカル・メガバンク計画により収集された、9,965 人分の健康調査データを用いて、尿中アルブミン排泄量に関する GWAS を行い、日本人一般住民における尿中アルブミン排泄量に関する遺伝的要因を検討したものである。既報の尿中アルブミン排泄量に関する GWAS は、欧米人を対象としており、さらには、糖尿病患者を中心とした疾患コホートである。本研究は日本人を含むアジア系民族集団、さらには一般住民を対象としている点に、意義がある。

尿中アルブミン排泄量に関する GWAS の結果、18 多型 14 領域に尿中アルブミン排泄量に関連を認め、その内、13 領域は新規の関連多型であった。これら多型を、腎機能に関する GWAS での挙動を検討することで、見出された多型が腎機能とは独立して、尿中アルブミン排泄量に影響することを示した。

尿中アルブミン排泄量に関する GWAS で、最も強い感受性を示した SNPs (rs116622332, rs199612558, rs17111387) が、*TSHR* 遺伝子領域に存在した。このことは、今後さらなる検討をすることで、甲状腺機能と腎・尿細管機能の関連に関して、新たな知見を得られる可能性があり、大変意義深い。

予備審査では、研究背景・意義に関する詳述、統計手法に関する不明瞭な点の指摘を受けたが、最終審査に提出された論文では、適切に修正がなされていた。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。